



**Rezistența la antibiotice  
și utilizarea cu prudență  
a antibioticelor  
în medicina veterinară**



**Colegiul Medicilor Veterinari din România**



## Rezistența la antibiotice și utilizarea cu prudență a antibioticelor în medicina veterinară

### Rezumat

Antibioticele sunt utilizate cu rol terapeutic în tratamentul și controlul multor tipuri de infecții, la o mare varietate de specii animale.

Acest fapt poate duce la selectarea unor forme de microorganisme rezistente la antibiotice, ceea ce reprezintă un fenomen natural și inevitabil. Este un risc inerent, asociat cu utilizarea antibioticelor la orice specie, inclusiv la om.

Apariția în cadrul agenților patogeni umani a rezistenței multiple la antibiotice a concentrat atenția asupra utilizării acestor medicamente valoroase atât pentru uz uman, cât și veterinar. Dar gradul în care utilizarea antibioticelor în medicina veterinară poate contribui la această problemă, este în curs de elucidare.

Dezvoltarea rezistenței poate fi redusă la minimum, cu condiția ca o serie de măsuri să fie respectate pentru a se prelungi durata de viață utilă a tuturor antibioticelor, atât în medicina umană, cât și în cea veterinară. Utilizarea antibioticelor trebuie să se limiteze la situațiile în care acestea sunt necesare, iar alegerea antibioticului corespunzător trebuie să ia în considerare o serie de factori.

Scopul acestei lucrări este acela de a crește gradul de conștientizare cu privire la prescrierea medicamentelor și supravegherea medicilor veterinari în problema rezistenței la antibiotice, precum și a revizuirii principiilor de bază privind utilizarea prudentă a antibioticelor.

Cu toate acestea, utilizarea antibioticelor trebuie să nu fie privită izolat de disciplinele privind managementul animalelor, bunăstarea animalelor, creșterea animalelor, igiena, nutriția, imunologia și vaccinarea. Bolile trebuie să fie controlate, pentru a se reduce nevoia de utilizare a antibioticelor și acestea pot fi controlate cu succes numai printr-o abordare holistică.

**În acest document este utilizat termenul de antibiotic, ce este destinat să acopere toți agenții antimicrobieni administrați oral, local sau parenteral la animale pentru a produce un efect curativ sau protector. Acesta include antibiotice produse prin fermentația microorganismelor vii, precum și compuși cu activitate antibiotică sintetizați chimic, cum ar fi sulfonamide, trimetoprim și chinolone. Nu include dezinfectante și coccidiostatice.**



# Rezistența la antibiotice

## Privire de ansamblu

Rezistența la antibiotice a existat încă înainte de utilizarea antibioticelor în întreaga lume. Totuși, această formă intrinsecă de rezistență nu constituie o sursă majoră de îngrijorare pentru sănătatea umană și animală. În schimb, marea majoritate a organismelor rezistente la medicamente au apărut ca urmare a modificărilor genetice dobândite prin mutații sau transfer de material genetic pe durata de viață a microorganismelor și ulterior prin procese de selecție.

### Rezistența dobândită: rezistența mutațională vs. rezistența transferabilă

Rezistența mutațională se dezvoltă ca rezultat al mutației spontane într-un locus amplasat pe cromozomul microbial care controlează sensibilitatea la un anumit antibiotic. Prezența medicamentului servește ca un mecanism de selecție pentru suprimarea microorganismelor sensibile și promovarea creșterii mutanților rezistenți. Mutațiile spontane sunt transmisibile pe verticală.

Rezistența se poate dezvolta, de asemenea, ca urmare a transferului de material genetic între bacterii. Plasmidele, care sunt molecule mici extracromozomiale de ADN, transpozonii și integronii, care sunt secvențe scurte de ADN, se pot transmite atât pe verticală, cât și pe orizontală și pot codifica multirezistența.

Se estimează că rezistența dobândită este majoritar mediată plasmidic.

### Rezistența multiplă

Rezistența depinde de diferite mecanisme și pentru același antibiotic, pot funcționa mai multe mecanisme.

Microorganismele rezistente la un anumit antibiotic pot fi, de asemenea, rezistente și la alte antibiotice care au un mecanism comun de acțiune sau fixare. Astfel de relații, cunoscute sub numele de rezistență încrucișată, există în principal între agenții care sunt strâns legați chimic (de exemplu, polimixină B și colistin, neomicină și kanamicină), dar pot exista și

între produse chimice fără legătură între ele (de exemplu, eritromicină-lincomicină).

Microorganismele pot fi rezistente la mai multe antibiotice care nu au legătură între ele. Utilizarea unui astfel de antibiotic va selecta și rezistența la alte antibiotice.

## Epidemiologia rezistenței

### Modele de rezistență

Modelele de rezistență observate la animale sunt susceptibile de a fi afectate de expunerea la antibiotice, dar acestea pot varia în funcție de:

- *dimensiunea populației de microorganisme;*
- *prevalența pre-expunerii genelor de rezistență;*
- *aptitudinea populației de microorganisme selectate, în concurență cu alte microorganisme prezente în mediu care nu au fost expuse la antibiotice.*

### Transferul rezistenței

Există mai multe surse de microorganisme rezistente, atât comensale cât și patogene:

- *Animalele și excrementele lor;*
- *Alimentele de origine animală care au fost contaminate în timpul prelucrării;*
- *Fructele sau legumele care pot proveni dintr-un mediu contaminat;*
- *Apa contaminată;*
- *Oamenii.*

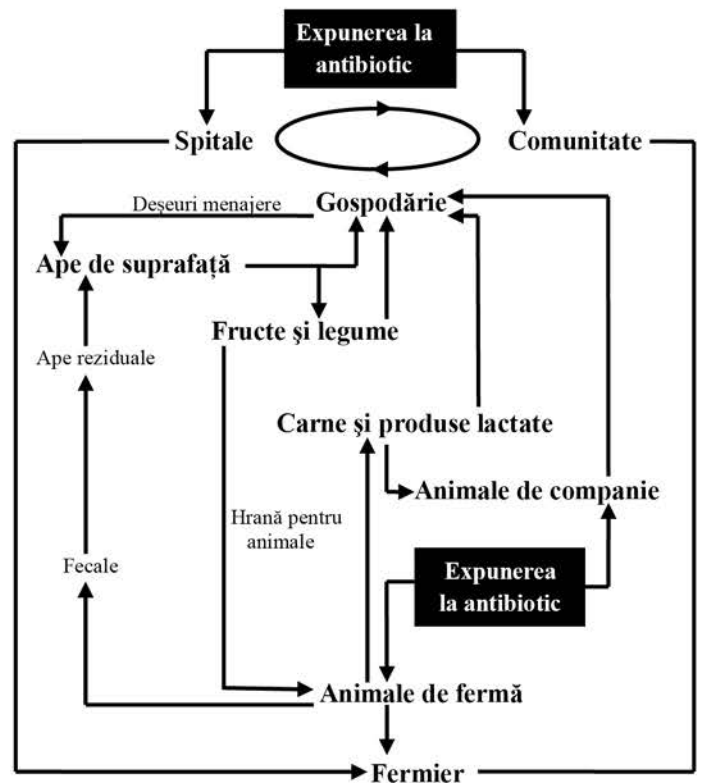
Atunci când gazda animală sau umană este expusă la antibiotice, există un anumit grad de selecție pentru populația bacteriană rezistentă. Selecția depinde de tipul de antibiotic utilizat, numărul de indivizi tratați, regimul de dozare și durata tratamentului. Prin urmare, este vital să se limiteze utilizarea terapeutică a antibioticului la atât cât este necesar.





Contribuția relativă a fiecăreia dintre aceste surse, precum și diferitele căi de transfer, urmează să fie pe deplin înțelese.

Cu toate acestea, în cazul în care utilizarea antibioticelor în medicina umană reprezintă principala sursă de rezistență în cadrul populației umane, contactul direct cu animalele și consumul de alimente de origine animală contaminate sunt recunoscute ca principalele căi de transfer ale rezistenței, de la animale la oameni.



În plus, s-a acordat multă atenție transferului bacteriilor rezistente, de la animalele destinate consumului alimentar, la om, dar trebuie reținut faptul că populațiile umane și animale constituie rezervoare suprapuse de rezistență la antibiotice, după cum se arată în figura de mai sus.

Ca atare, medicii veterinari trebuie să își informeze clienții cu privire la riscurile implicate. Acest lucru este valabil pentru agricultori, dar și pentru proprietarii animalelor de companie, atunci când se prescrie un tratament pentru animalele de companie cunoscute sau suspectate a fi infectate cu organisme zoonotice, deoarece aceste animale pot trăi în preajma copiilor mici, a bătrânilor, a pacienților imunocompromiși sau a îngrijitorilor de animale destinate consumului alimentar.



În cele din urmă, având în vedere faptul că este posibil foarte rar să se stabilească cu certitudine, dacă rezistența a fost dobândită inițial și având în vedere complexitatea generală a subiectului, este important ca atât medicii umani cât și cei veterinari, să conlucreze în abordarea acestor probleme.

## Utilizarea prudentă a antibioticelor: principii

Utilizarea prudentă a antibioticelor reprezintă o parte integrantă a bunelor practici veterinare. Aceasta reprezintă o modalitate de maximizare a eficienței terapeutice și de minimizare a selecției microorganismelor rezistente.

Principiile de utilizare prudentă reprezintă un ghid pentru utilizarea optimă a antibioticelor. Acestea nu trebuie interpretate atât de restrictiv încât să înlocuiască raționamentul profesional al practicienilor sau să compromită sănătatea ori bunăstarea animalelor.

În toate cazurile, animalele trebuie să beneficieze de tratament prompt și eficient, după cum se consideră necesar de către medicul veterinar care prescrie medicația sau o supraveghează.

### Alegerea corectă a antibioticului

Alegerea corectă a antibioticului trebuie să se bazeze pe:

#### Diagnostic precis

Utilizarea de antibiotice trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a animalelor aflate în grija medicului veterinar ce recomandă tratamentul și pe raționamentul acestuia asupra efectului benefic al terapiei cu antibiotice.

Atunci când nu este posibilă efectuarea unei evaluări clinice directe, diagnosticul trebuie să se bazeze pe experiența anterioară, pe cunoașterea stării epidemiologice a fermei și pe testarea sensibilității în curs de desfășurare.

Tratamentul cu antibiotice trebuie să restrângă și să limiteze extinderea în continuare a infecției, să scurteze durata infecției și a bolii, sau să reducă riscurile de complicații sistemice.



### Produse cunoscute aprobate pentru anumite specii și indicațiile acestora

Nici un medicament nu poate fi introdus pe piața decât dacă siguranța, calitatea și eficacitatea acestuia au fost demonstrate. Prin urmare, prima linie de elecție trebuie să se bazeze pe produsele aprobate pentru specia și indicația în cauză.

### Eficacitate cunoscută stabilită în cadrul studiilor corecte de teren

În situația în care nu este licențiat nici un produs adecvat pentru o afecțiune, sau specie specifică, alegerea unui produs alternativ trebuie să se bazeze, ori de câte ori este posibil, pe rezultatele unor studii de teren corecte și pe o eficacitate dovedită pentru boala sau specia în cauză. Trebuie evitată utilizarea fără discernământ a produselor farmaceutice, în afara indicațiilor menționate în prospect sau pe etichetă.





**Testele de sensibilitate sunt destinate a fi un ghid pentru clinician, nu o garanție a faptului că un antibiotic este eficient în terapie.**

## **Sensibilități cunoscute sau previzibile ale unor posibile microorganisme implicate**

Antibioticele trebuie folosite numai în situația în care este cunoscută, sau se suspicionează prezența unui agent infecțios, ce poate fi susceptibil la terapie. În mod ideal, tratând boala, sensibilitatea organismului cauzal al acesteia trebuie verificată înainte de începerea tratamentului. În anumite situații, cum ar fi focarele de boli care implică mortalitate ridicată sau în cazul în care există semne de raspândire rapidă a bolii în rândul animalelor care vin în contact, tratamentul poate fi început pe baza diagnosticului clinic.

Chiar și așa, sensibilitatea organismului cauzal suspionat trebuie, dacă este posibil, să fie determinată, astfel încât dacă tratamentul eșuează, acesta să poată fi modificat în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate. Tendințele de sensibilizare la antibiotice trebuie monitorizate în timp, iar o astfel de monitorizare trebuie folosită pentru a orienta evaluarea clinică a utilizării antibioticelor.

Testele de sensibilitate pot oferi doar un indiciu orientativ asupra activității clinice a medicamentului. Efectul acestuia in vivo depinde de capacitatea sa de a ajunge la locul infecției într-o concentrație suficientă, de natura procesului patologic și de răspunsul imun.

## **Farmacocinetică cunoscută/distribuție tisulară**

De asemenea, alegerea corectă a antibioticului trebuie să țină cont de parametrii farmacocinetici precum biodisponibilitatea, distribuția tisulară, timpul de înjumătățire, cinetica tisulară, pentru a asigura penetrarea agentului terapeutic la locul infecției. Durata perioadei de așteptare poate reprezenta un factor în alegerea produselor adecvate.

De asemenea, trebuie acordată atenție formelor farmaceutice disponibile și caii de administrare. Administrarea orală prelungită trebuie evitată, deoarece cele mai multe probleme referitoare la rezistență sunt asociate cu selecția și transferul bacteriilor rezistente ce populează intestinul.



## Stare cunoscută de imunocompetență

Când se tratează animalele cu imunosupresie sau infecții ce pun viața în pericol, trebuie preferate substanțele bacteriostatice, deoarece utilizarea cu succes a substanțelor bacteriostatice se bazează pe un sistem imun activ pentru a controla infecția.

## Spectrul adecvat de activitate

Alegerea antibioticului trebuie să se bazeze pe susceptibilitatea demonstrată sau suspicionată a microorganismului, cu efect minim asupra altor microorganisme.

Trebuie evaluat riscul dezvoltării rezistenței la microorganisme al animalului individual, al populației de animale și al riscului de transfer la alte populații. În general, antibioticele cu spectru larg duc la dezvoltarea rezistenței la microorganisme non-țintă mai rapid decât cele cu spectru restrâns, deoarece exercită o presiune selectivă asupra unui număr mai mare de microorganisme.

Prin urmare, pentru a reduce la minim posibilitatea de dezvoltare a rezistenței la antibiotice, în situația în care este disponibil un agent corespunzător cu spectru îngust, acesta trebuie ales preferențial, față de un agent cu spectru larg.

De asemenea, trebuie acordată atenție și potențialelor consecințe ale rezistenței la substanța specifică în cauză. Trebuie făcută cu grijă și justificată cu atenție selecția de antibiotice ce se pot utiliza în cazuri critice, pentru uz veterinar sau în special pentru cel uman, ca și situațiile speciale în care sunt disponibile puține antibiotice sau deloc.

## Combinații cunoscute de antibiotice

Trebuie evitată utilizarea fără discernământ a combinațiilor de antibiotice, datorită potențialului crescut de toxicitate, al antagonismului farmacologic și al selecției organismelor rezistente.

Cu toate acestea, utilizarea mai multor antibiotice în scopul de a oferi un spectru mai larg, se poate justifica atunci când incapacitatea de a iniția o terapie eficientă cu antibiotice crește în mod semnificativ mortalitatea sau morbiditatea, sau în cazul pacienților grav bolnavi, atunci când nu se poate identifica în mod evident un anumit agent patogen.



**Tratamentul poate eșua, deoarece microorganismele cauzale sunt, sau devin rezistente la antibioticul de elecție. Cu toate acestea, există alte cauze ale eșecului tratamentului ce nu au legătură cu rezistența dobândită la antibiotice. Terapia poate eșua, de asemenea, deoarece:**

- Proprietarul animalului nu se conformează prescripției;
- Doza prescrisă este insuficientă sau se administrează pentru o perioadă insuficientă de timp;
- S-a prescris un antibiotic necorespunzător;
- Antibioticul nu reușește să ajungă la locul infecției;
- Răspunsul redus al gazdei este întâlnit datorită unei boli sistemice;
- Antibioticul este inactivat de ingredientele din hrană, de sărurile minerale din apă.





**Utilizarea antibioticelor nu trebuie însă disociată de disciplinele: managementul animalelor, bunăstarea animalelor, creșterea animalelor, igienă, alimentație, imunologie și vaccinare.**

**Bolile trebuie ținute sub control pentru a se reduce nevoia de utilizare a antibioticelor, iar acestea pot fi controlate cu succes numai printr-o abordare holistică.**

## Utilizarea corectă a antibioticului

Instrucțiunile menționate în prospect trebuie atent urmate și trebuie acordată atenție aparte, speciilor, indicațiilor și contraindicațiilor, regimului de administrare, perioadei de așteptare și condițiilor de păstrare. Utilizarea antibioticelor, în afara indicațiilor din prospect sau de pe etichetă, trebuie limitată la cazurile în care nu este disponibil nici un alt produs adecvat și trebuie justificată cu mare atenție, de exemplu, ca parte a prescripției medicale scrise.

### Regimul de dozare

Este esențial a se administra agentul antimicrobian ales, în conformitate cu regimul de dozare recomandat și calea de administrare recomandată, pentru a se evita administrarea dozelor subterapeutice, ce ar duce la lipsa eficacității și care, în unele cazuri, pot spori riscul rezistenței. Administrarea corectă minimizează eșecurile tratamentului și exploatează pe deplin potențialul de eficacitate al produsului.

Fiecare antibiotic are propriile sale proprietăți farmacologice, exprimate pe deplin atunci când se aplică regimul de dozaj recomandat.

### Durata tratamentului

În general, durata tratamentului trebuie să fie cea indicată pe etichetă/în prospect. Durata insuficientă de administrare poate duce la recrudescența infecției. Acest fapt poate spori probabilitatea de selecție a organismelor cu sensibilitate redusă.

Pe de altă parte, utilizarea antibioticelor trebuie oprită imediat ce sistemul propriu de apărare imun al gazdei poate controla infecția. Limitarea duratei de utilizare, numai la intervalul necesar pentru efectul terapeutic, minimizează expunerea populației bacteriene la antibiotic. Astfel, efectele adverse asupra microorganismelor supraviețuitoare sunt reduse la minim.

### Medicația de grup

La unele clase de animale, precum pești, porci sau păsări, în cazul în care unele animale din grup prezintă semne de boală, atât animalele bolnave, cât și cele sănătoase, trebuie tratate cu antibiotice în doză terapeutică. Prin aceasta se urmărește a se vindeca animalele afectate clinic, a se reduce



răspândirea bolii și a se preveni semnele clinice ce pot apărea la restul animalelor.

## Medicația strategică

Se cunoaște faptul că medicația strategică poate fi oportună în anumite circumstanțe bine definite. Totuși, acest lucru trebuie să facă parte dintr-un program integrat de control al bolii, iar necesitatea medicației să fie reevaluată în mod regulat.

Utilizarea antibioticelor în absența unei boli sau infecții patogene clinice, trebuie limitată la situațiile în care experiența anterioară indică faptul că există mari șanse ca grupul de animale să poată dezvolta boala, dacă aceasta nu este tratată. În plus, administrarea pe termen lung pentru prevenirea bolilor, nu trebuie făcută fără o justificare medicală clară.

Fiecare cabinet trebuie să elaboreze în scris o politică, sau un protocol, care să menționeze circumstanțele în care acest lucru este considerat adecvat.

## Prescrierea, livrarea și evidența

Toate prescrierile de antibiotice trebuie să se facă pentru animalele aflate în grija medicului veterinar ce prescrie medicația.

Toate antibioticele utilizate în scop terapeutic trebuie furnizate de, sau pe baza unei prescripții eliberate de medicul veterinar. Trebuie păstrată o evidență a tuturor antibioticelor furnizate și administrate de către medicul ce le prescrie, de furnizor și de utilizatorul final.

Dacă o parte din regimul de tratament trebuie efectuată de către proprietarul de animale, acesta trebuie să primească instrucțiuni scrise cu privire la doza, durata tratamentului și, dacă este cazul, perioada de așteptare. Medicul veterinar trebuie să se asigure cu privire la faptul că proprietarul a înțeles pe deplin instrucțiunile. Cantitățile de antibiotic distribuite proprietarului, trebuie să reflecte în mod corect cerințele, pentru a se evita surplusul.

Medicii veterinari trebuie să sfătuiască proprietarul de animale cu privire la eliminarea antibioticelor și a containerelor neutilizate, în conformitate cu cerințele locale.



### Erori de utilizare a antibioticelor:

- Diagnosticul incorect
- Nivelele insuficiente ale produselor corespunzătoare administrate
- Prescrierea unui produs care nu are nicio eficacitate specifică
- Tratamentul infecțiilor virale necomplicate
- Schimbarea prea rapidă și incorectă a terapiei cu antibiotice, presupunând eșecul terapeutic anterior corectării factorilor contributori
- Nerespectarea instrucțiunilor de pe etichetă/din prospect sau a celor scrise







## Considerații finale

Este dificil, dacă nu imposibil, a avea un set de orientări, ce ar putea fi aplicate universal. Ca atare, aceste principii generale acoperă doar principiile de bază privind utilizarea prudentă a antibioticelor și au fost elaborate având în vedere stadiul actual al cunoștințelor. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a transforma aceste principii de bază în orientări naționale, locale, sau de practică.

Cu toate acestea, este necesară prudență pentru a nu interpreta prea restrictiv aceste principii, în cursul evaluării acestor instrucțiuni, linii directoare specie-specifice sau formulare. Medicii veterinari ce prescriu și supraveghează tratamentele, trebuie să păstreze o libertate rezonabilă a raționamentului profesional.

În plus, va fi necesar, de asemenea, să se discute o serie de elemente, pentru a se înțelege mai bine problema rezistenței la antibiotice și impactul acesteia asupra sănătății umane și animale. Trebuie generate mai multe date pentru a se putea aprecia pe deplin riscurile asociate utilizării antibioticelor și a se dezvolta strategii adecvate de gestionare a riscurilor.

### Supravegherea susceptibilității coordonate

Lipsește date adecvate cu privire la rezistența la antibiotice. Mai mult, atunci când acestea sunt disponibile, sunt dificil de comparat din cauza diferitelor metode și valori critice utilizate.

Supravegherea trebuie să vizeze microorganismele de interes atât pentru sănătatea veterinară, cât și pentru cea umană. Datele provenite din laboratoarele de diagnostic, cu colectarea de probe de la agenții patogeni, conțin o polarizare inerentă spre un procent mai mare de tulpini rezistente, față de speciile colectate anterior tratamentului. Prin urmare, se încurajează colectarea aleatorie de date provenite din probe de la ferme, abatoare, sau produse alimentare, pentru a se putea investiga prevalența rezistenței la agenții patogeni veterinari, a celor zoonotici și a organismelor sentinelă.

Rezultatele acestor sisteme de supraveghere trebuie furnizate medicilor veterinari ce prescriu și supraveghează tratamentul, permițând astfel modificarea utilizării antibioticelor atunci când este necesar.



## Monitorizarea utilizării antibioticelor

De asemenea, este necesar a se colecta date cu privire la consumul de antibiotice, pentru a se stabili:

- *Dacă se pot face conexiuni între consumul de antibiotice și rezistența la antibiotice;*
- *Dacă instrucțiunile asupra utilizării prudente a antibioticelor sunt implementate în mod corect și eficient.*

Trebuie luate în considerare și standardizate sursele și clasificarea datelor brute. Este necesar să se elaboreze unitați tehnice de măsură care să permită comparații sigure ale incidenței utilizării în timp și pe specii de animale.

## Alternative la antibiotice și un program integrat de control al bolii

În cele din urmă, trebuie subliniată din nou importanța dezvoltării măsurilor preventive sistematice, menite a reduce necesitatea utilizării antibioticelor. Prevenția este mai eficientă decât tratamentul bolii.

Referitor la animalele destinate consumului alimentar, utilizarea de antibiotice trebuie să facă întotdeauna parte din, nu să fie un înlocuitor pentru, programele integrate de combatere a bolilor, cum ar fi Programele de supraveghere a sănătății. Aceste programe sunt susceptibile a implica proceduri de igienă și dezinfecție, măsuri de biosecuritate, modificări ale managementului, modificări în materie de stocare, vaccinari, etc...

Se va evalua periodic în cadrul acestor programe eficacitatea utilizării continue a antibioticelor și dacă aceasta poate fi redusă sau oprită.



**Antibioticele trebuie să fie folosite cu grijă pentru a se menține eficacitatea lor.**









*„Medicul uman salvează omul,  
medicul veterinar salvează omenirea.“*

**Louis Pasteur**

---



**Colegiul Medicilor Veterinari din România**

Splaiul Independenței nr. 105, Sector 5, 050097, București  
tel: +40 21-319.45.04; fax: +40 21-319.45.05; office@cmvro.ro; www.cmvro.ro